

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-042948

(43)Date of publication of application : 13.02.2003

(51)Int.Cl.

G01N 21/27
A61B 5/145
G01N 21/35
G01N 33/483
G01N 33/66

(21)Application number : 2001-236680

(71)Applicant : UNIV WASEDA
MANTAUUEA:KK

(22)Date of filing : 03.08.2001

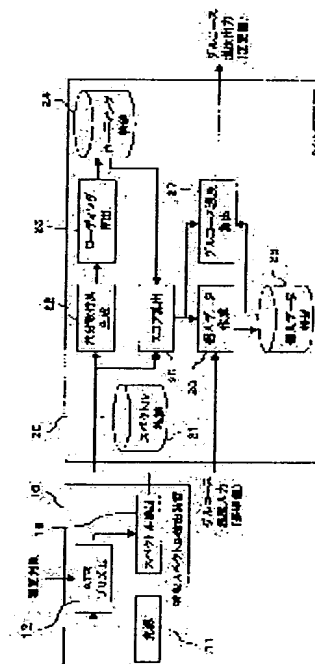
(72)Inventor : MUNEDA TAKAYUKI
NAKAMURA ATSUSHI
AIZAWA KATSUO
KANAZAWA MASAO
HASEGAWA TAKESHI

(54) INSTRUMENT FOR MEASURING GLUCOSE CONCENTRATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compact, noninvasive and highly precise glucose- concentration measuring instrument.

SOLUTION: This measuring instrument is provided with an absorption spectrum detector 11 for detecting absorption spectra using a measurement object press-connected to an ATR prism 12 by a spectrum detecting part 13, using intermediate-infrared rays emitted from a light source 11, and a PCA arithmetic unit 20 for calculating the glucose concentration of the measuring object using a principal component analysis method (PCA), based on the absorption spectra detected by the spectrum detector 11, using a load corresponding to glucose stored in a loading storage part 24 and a personal data, by an working curve stored in a personal data storage part 28.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

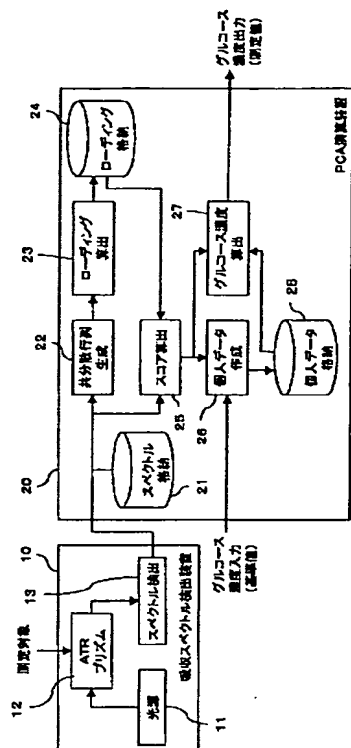
BEST AVAILABLE COPY

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

Drawing selection Representative drawing



[Translation done.]

JAPANESE

[JP,2003-042948,A]

CLAIMS DETAILED DESCRIPTION TECHNICAL FIELD PRIOR ART EFFECT OF THE
INVENTION TECHNICAL PROBLEM MEANS DESCRIPTION OF DRAWINGS DRAWINGS

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Glucose density measurement equipment equipped with a detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, a means to compute loading corresponding to a glucose in a principal-component-analysis method based on the absorption spectrum reinforcement detected with said detection means, and a means to memorize loading corresponding to said glucose.

[Claim 2] A detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, A means to compute loading corresponding to a glucose in a principal-component-analysis method based on the absorption spectrum reinforcement detected with said detection means, A score decision means to determine the score as an expansion coefficient by loading of the absorption spectrum reinforcement concerned based on said absorption spectrum reinforcement and loading, Glucose density measurement equipment equipped with a calibration-curve storage means to memorize the calibration curve which matches said score and glucose concentration.

[Claim 3] Glucose density measurement equipment [equipped with a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve about the score determined with said score decision means] according to claim 2.

[Claim 4] By means to memorize loading corresponding to a glucose in the principal-component-analysis method of the sample containing a glucose, calibration-curve storage means to memorize the calibration curve which matches a score and glucose concentration, and total reflection attenuation spectroscopy A detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region, A score decision means to determine the score as an expansion coefficient by loading of the absorption spectrum reinforcement concerned based on said loading and absorption spectrum reinforcement, Glucose density measurement equipment equipped with a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve about the score determined with said score decision means.

[Claim 5] Glucose density measurement equipment equipped with a calibration-curve storage means to memorize the calibration curve which matches a detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, a spectral intensity decision means to determine the spectral intensity of a glucose by deducting the absorption spectrum of the background matter from said absorption spectrum reinforcement, and said spectral intensity and glucose concentration.

[Claim 6] Glucose density measurement equipment [equipped with a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve about the spectral intensity of the glucose determined with said spectral intensity decision means] according to claim 5.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the glucose density measurement equipment which measures glucose concentration from the absorption spectrum of inside infrared light.

[0002]

[Description of the Prior Art] Conventionally, the blood sugar level measuring device which measures a patient's blood sugar level is offered for the purpose of a diagnosis of illnesses, such as diabetes mellitus, or a therapy. There is a simple blood sugar level measuring instrument which measures the blood sugar level in the conventional blood sugar level measuring device from the automatic analyzer which analyzes the blood which collected blood automatically, and the little blood which carried out the puncture of a fingertip or the earlobe, and obtained it.

[0003] However, the blood sugar level measuring device which uses the above-mentioned blood gives a patient pain for blood extraction (invasion), and has disadvantageous profit that there is danger, such as an infectious disease. For this reason, such a blood sugar level measuring device tended to be kept at arm's length by the patient, and it was difficult for it for being needed for a patient to apply for severe blood sugar level control.

[0004] So, blood is not extracted but the blood sugar level measuring device which can measure the blood sugar level is proposed by those (non-invasion) without being accompanied by a patient's pain. For example, the blood sugar measuring device which measures the blood sugar level by transderma using near-infrared light is proposed, and some from which the clinical trial has already begun in the U.S. are in it.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] By the way, the blood sugar level measuring device using the above-mentioned near-infrared light has an error as high as about **20% about glucose concentration, and its equipment is large-sized. for this reason -- for example, for the purpose like blood sugar level control of a patient, by the non-invasion which a patient can use daily, the precision of glucose density measurement is high and a small blood sugar level measuring device is desired.

[0006] This invention is proposed in order to solve the above-mentioned actual condition, and it is non-invasion, its accuracy of measurement is high, and it aims at offering small glucose density measurement equipment.

[0007]

[The means for solving invention] In order to solve the above-mentioned technical problem, the glucose density measurement equipment concerning this invention is equipped with a detection means detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, a means compute loading (loading) corresponding to a glucose in a principal-component-analysis method (Principal Component Analysis;PCA) based on the absorption spectrum reinforcement detected with said detection means, and a means memorize loading corresponding to said glucose.

[0008] Here, loading is also called an abstract vector (abstract vector) or an abstract spectrum (abstract spectrum), and is equivalent to the orthogonal basis of the vector space constituted with an absorption spectrum.

[0009] Moreover, a score is the amount of maps to the direction of loading corresponding to the

glucose of the absorption spectrum standardized after measuring. Therefore, a score calculates the inner product of the absorption spectrum standardized after measuring, and loading corresponding to a glucose, and is obtained.

[0010] Preferably the glucose density measurement equipment concerning this invention A detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy,

* NOTICES *

JPO and NCIP I are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention] This invention relates to the glucose density measurement equipment which measures glucose concentration from the absorption spectrum of inside infrared light.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Description of the Prior Art] Conventionally, the blood sugar level measuring device which measures a patient's blood sugar level is offered for the purpose of a diagnosis of illnesses, such as diabetes mellitus, or a therapy. There is a simple blood sugar level measuring instrument which measures the blood sugar level in the conventional blood sugar level measuring device from the automatic analyzer which analyzes the blood which collected blood automatically, and the little blood which carried out the puncture of a fingertip or the earlobe, and obtained it.

[0003] However, the blood sugar level measuring device which uses the above-mentioned blood gives a patient pain for blood extraction (invasion), and has disadvantageous profit that there is danger, such as an infectious disease. For this reason, such a blood sugar level measuring device tended to be kept at arm's length by the patient, and it was difficult for it for being needed for a patient to apply for severe blood sugar level control.

[0004] So, blood is not extracted but the blood sugar level measuring device which can measure the blood sugar level is proposed by those (non-invasion) without being accompanied by a patient's pain. For example, the blood sugar measuring device which measures the blood sugar level by transderma using near-infrared light is proposed, and some from which the clinical trial has already begun in the U.S. are in it.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

EFFECT OF THE INVENTION

[Effect of the Invention] As mentioned above, according to this invention, without giving a patient pain (non-invasion), the accuracy of measurement whose measurement is possible is high, and can offer small glucose density measurement equipment.

[0140] Therefore, blood sugar concentration can be measured without worries about pain or an infectious disease only by putting a patient's finger or palm on glucose density measurement equipment. Moreover, severe blood sugar level control by the patient itself who tended to be kept at arm's length by the patient until now can also be easily performed now.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention] By the way, the blood sugar level measuring device using the above-mentioned near-infrared light has an error as high as about **20% about glucose concentration, and its equipment is large-sized. for this reason -- for example, for the purpose like blood sugar level control of a patient, by the non-invasion which a patient can use daily, the precision of glucose density measurement is high and a small blood sugar level measuring device is desired.

[0006] This invention is proposed in order to solve the above-mentioned actual condition, and it is non-invasion, its accuracy of measurement is high, and it aims at offering small glucose density measurement equipment.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

MEANS

[The means for solving invention] In order to solve the above-mentioned technical problem, the glucose density measurement equipment concerning this invention is equipped with a detection means detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, a means compute loading (loading) corresponding to a glucose in a principal-component-analysis method (Principal Component Analysis;PCA) based on the absorption spectrum reinforcement detected with said detection means, and a means memorize loading corresponding to said glucose.

[0008] Here, loading is also called an abstract vector (abstract vector) or an abstract spectrum (abstract spectrum), and is equivalent to the orthogonal basis of the vector space constituted with an absorption spectrum.

[0009] Moreover, a score is the amount of maps to the direction of loading corresponding to the glucose of the absorption spectrum standardized after measuring. Therefore, a score calculates the inner product of the absorption spectrum standardized after measuring, and loading corresponding to a glucose, and is obtained.

[0010] Preferably the glucose density measurement equipment concerning this invention A detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region by total reflection attenuation spectroscopy, A means to compute loading corresponding to a glucose in a principal-component-analysis method based on the absorption spectrum reinforcement detected with said detection means, Based on said absorption spectrum reinforcement and loading, it has a score decision means to determine the score as an expansion coefficient by loading of the absorption spectrum reinforcement concerned.

[0011] Preferably, the glucose density measurement equipment concerning this invention is equipped with a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve about the score determined with said score decision means.

[0012] Preferably the glucose density measurement equipment concerning this invention By means to memorize loading corresponding to a glucose in the principal-component-analysis method of the sample containing a glucose, calibration-curve storage means to memorize the calibration curve which matches a score and glucose concentration, and total reflection attenuation spectroscopy A detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region, A score decision means to determine the score as an expansion coefficient by loading of the absorption spectrum reinforcement concerned based on said loading and absorption spectrum reinforcement, It has a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve about the score determined with said score decision means.

[0013] That is, as for a detection means, in the glucose density measurement equipment concerning this invention, it is desirable to detect the absorption spectrum by the total reflection attenuation spectroscopy of the sample which uses the beam of light of an infrared wavelength field while being outputted from for example, the nichrome wire light source, the silicon carbide light source, the ceramic light source, etc., for example, serves as the measuring object using total reflection attenuation (Attenuated Total Reflection;ATR) prism, an ATR fiber, etc.

[0014] As for a means to compute loading, it is desirable to compute loading corresponding to a glucose using for example, a principal-component-analysis method or PLS (Partial Least

Square).

[0015] As for a spectral intensity decision means to determine the spectral intensity of a glucose, it is desirable to determine the spectral intensity of a glucose with the score (score) obtained as an inner product of the spectrum detected for example, with the detection means and loading corresponding to a glucose.

[0016] As for a calibration-curve storage means, it is desirable to memorize the correspondence relation between glucose concentration and the score computed by the principal-component-analysis method or PLS as a calibration curve.

[0017] A concentration decision means is contrasting the score determined with the score decision means, and the calibration curve memorized by the calibration-curve storage means, and it is desirable to determine glucose concentration.

[0018] Preferably, the glucose density measurement equipment concerning this invention is equipped with a calibration-curve storage means to memorize the calibration curve which matches a detection means to detect the absorption spectrum reinforcement of the sample containing the glucose in an inside infrared region, a spectral intensity decision means to determine the spectral intensity of a glucose by deducting the absorption spectrum of the background matter from said absorption spectrum reinforcement, and said spectral intensity and glucose concentration, by total reflection attenuation spectroscopy.

[0019] It has a concentration decision means to determine glucose concentration with reference to said calibration curve preferably about the spectral intensity of the glucose determined with said spectral intensity decision means.

[0020]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, the gestalt of operation of the glucose density measurement approach concerning this invention is explained to a detail with reference to a drawing.

[0021] Drawing 1 is the block diagram showing the rough configuration of the glucose density measurement equipment which applied this invention.

[0022] Glucose density measurement equipment is equipped with the absorption spectrum detection equipment 10 which detects the absorption spectrum of infrared light while being based on the measuring objects, such as a finger of the body, and the PCA arithmetic unit 20 which gives the principal-component-analysis method (Principal Component Analysis;PCA) of multivariate analysis to the absorption spectrum detected with this absorption spectrum detection equipment 10, and measures glucose concentration.

[0023] Absorption spectrum detection equipment 10 is made as [measure / in the wavelength range of inside infrared rays / by total reflection attenuation spectroscopy / the absorption spectrum of the measuring object] by sticking the measuring object to the particular part in the principal plane of a case by pressure. The wave number can use the inside infrared light of the field of 750-4000cm⁻¹ for absorption spectrum equipment 10.

[0024] Incidence of the absorption spectrum detection equipment 10 was carried out in the beam of light by which outgoing radiation was carried out from the light source 11 which carries out outgoing radiation of the beam of light of inside infrared rays, and the light source 11, and it is equipped with the total reflection attenuation (Attenuated Total Reflection;ATR) prism 12 which detects absorption by the measuring object, and the spectrum detector 13 which detects the spectral intensity of the beam of light which passed the ATR prism 12.

[0025] The light source 10 can carry out outgoing radiation of the beam of light of the wavelength range of inside infrared rays, and the Nichrome light source, the silicon carbide light source, or the ceramic light source can be used for it. The light source has predetermined skin temperature and outputs a continuous spectrum in the wavelength range of inside infrared rays.

[0026] In addition, in the wavelength range of inside infrared rays, absorption by the criteria molecular vibration of a glucose is directly detectable. On the other hand, in the near-infrared wavelength range, detection of the molecular vibration of a glucose is based on a twice or 3 times as many harmonic overtone as this and combination tone.

[0027] The ATR prism 12 is used for the total reflection attenuation spectroscopy which measures absorption by the measuring object by sticking the measuring object to a reflector by pressure.

[0028] Since it has borne in mind measuring a patient's blood sugar level with the gestalt of this

operation, the measuring object of the ATR prism 12 is the body. Measurement is performed by sticking the finger of the body, for example, the fifth finger, to the ATR prism 12 by pressure. The absorption inside the skin of the body is detectable with this.

[0029] The prism of the single reflection by ZnSe, germanium, or the diamond or a multiple echo can be used for the ATR prism 12.

[0030] Drawing 2 is the sectional view showing the example of ATR prism.

[0031] The ATR prism 12 consists of ZnSe, germanium, or a diamond, and carries out total reflection of the beam of light which carried out incidence in reflector 11a. The ATR prism 12 is installed so that reflector 11a may be located in principal plane 10a of the case of the absorption spectrum measuring device 10. Measurement is performed by sticking the finger of the body to reflector 11a in principal plane 10a by pressure.

[0032] In drawing 1, the spectrum detector 13 can carry out spectral decomposition of the beam of light which carried out incidence from the ATR prism 12, and can detect spectral intensity, and a distributed infrared spectrophotometer or the fourier infrared spectrophotometer can be used for it.

[0033] In addition, detection of the absorption spectrum in absorption spectrum detection equipment 10 can raise precision in integrating over multiple times. Absorption spectrum detection equipment 10 outputs the average of for example, 32 times addition.

[0034] The PCA arithmetic unit 20 Anal. by the Hasegawa ** (T.Hasegawa) With Chem. and the paper "the microchemistry kind detection (Detection of Minute Chemical Species by Principal-Component Analysis) by the principal-component-analysis method" carried by 71 (1999) 3085 Glucose concentration is computed based on the theory of the microchemistry kind detection (Factor Analytical Resolution of Minute Signals; FARMS) by proposed PCA.

[0035] The PCA arithmetic unit 20 computes the spectrum which is equivalent to a glucose from the absorption spectrum of the lot detected with absorption spectrum detection equipment 10, is contrasting the reference value of the glucose concentration corresponding to this absorption spectrum inputted from the outside, and creates the personal data based on the calibration curve of glucose concentration. Once it creates personal data, the PCA measuring device 20 will compute glucose concentration by contrasting with personal data the absorption spectrum detected with absorption spectrum equipment 10.

[0036] The PCA arithmetic unit 20 is equipped with the covariance generation section 22 which generates the covariance matrix which is a kind of a matrix of correlation from the absorption spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21 which stores the data of the absorption spectrum inputted into the PCA arithmetic unit 20 from absorption spectrum detection equipment 10, and the absorption spectrum storing section 21, and the loading calculation section 23 which computes loading from the covariance matrix generated in the covariance generation section 22.

[0037] The spectrum storing section 21 stores the absorption spectrum of the lot supplied from absorption spectrum detection equipment 10. Semiconductor memory can be used for the spectrum storing section 21.

[0038] The absorption spectrum of this lot can be expressed in procession as measurement data A. Measurement data A contains only the number which measured the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10 as a row vector. Although the following explanation is given based on such measurement data A, measurement data A may contain only the number which measured the absorption spectrum as a column vector.

[0039] In addition, since the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10 includes the effect of the carbon dioxide gas in atmospheric air, it removes this. Furthermore, predetermined standardization is given in order to remove the effect by Measuring conditions, such as a contact condition of a finger. That is, the spectral intensity detected by the spectrum detecting element 13 is standardized by breaking a spectrum by the integral value, although dispersion is in reinforcement since the adhesion area by the difference in a pressure added when a finger is made to stick to the ATR prism 12 by pressure differs.

[0040] The covariance-matrix generation section 22 generates a covariance matrix using the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21. That is, the covariance-matrix generation section 22 computes a covariance matrix from the observation data A. A covariance matrix C is defined as follows.

[0041]

[Equation 1]

$$C_{ij} = \sum_{n=1}^N (I_{ni} - \bar{I}_n)(I_{nj} - \bar{I}_n) / N$$

[0042] Here, for C_{ij} , the element (i, j) of a covariance matrix C and I_{ni} are [the average of the n-th spectrum and N of the i-th component of the n-th spectrum and average \bar{I}_n] the number of spectrums.

[0043] The loading calculation section 23 computes loading using the covariance matrix generated in the covariance-matrix generation section 22.

[0044] The loading calculation section 23 computes the characteristic vector and loading of a covariance matrix which were generated in the covariance-matrix generation section 22. If it will consider that measurement data A is vector space and will decompose, a characteristic vector corresponds to orthogonal vectors and it is expressed by characteristic value which has contributed to each characteristic vector developing A space.

[0045] Moreover, the PCA arithmetic unit 20 is equipped with the loading storing section 24 which stores loading corresponding to a glucose among loading computed in the loading calculation section 23, and an absorption spectrum and the score calculation section 25 which computes a score from loading read from the loading storing section 24.

[0046] The loading storing section 24 stores loading corresponding to the glucose computed in the loading calculation section 23. Semiconductor memory can be used for the loading storing section 24. In addition, the semantics of this loading is explained below.

[0047] The score calculation section 25 computes a score using an absorption spectrum and loading corresponding to the glucose read from the loading storing section 24.

[0048] The score calculation section 25 develops measurement data A as follows using said characteristic vector.

[0049]

[Equation 2]

$$A = \bar{t}_1 \bar{p}_1 + \bar{t}_2 \bar{p}_2 + \cdots + \bar{t}_m \bar{p}_m = \sum_{j=1}^m \bar{t}_j \bar{p}_j = TP$$

[0050] Here, the amount vector t_j of maps and orthogonal vectors p_j are a score (score) and loading (loading), respectively. A score vector and a loading vector are collectively written also in procession T and P.

[0051] Here, Matrix P is equivalent to the matrix of the characteristic vector for which it asked. About Matrix P, the 1st loading p_1 corresponds to an average spectrum.

[0052] With the gestalt of this operation, a glucose is a trace-mixing object to the moisture, the protein, and the lipid used as the principal component of an absorption spectrum. If the theory of said FARMS is followed, the 2nd loading p_2 or subsequent ones corresponds to a glucose. With the gestalt of this operation, glucose concentration is measured using such relation.

[0053] The score corresponding to glucose concentration is obtained by taking the inner product of loading corresponding to absorption spectrum reinforcement and a glucose. The score calculation section 25 computes the score corresponding to a glucose by carrying out it in this way. In addition, below, the thing of the score corresponding to a glucose is made to only call a score.

[0054] Furthermore, the PCA arithmetic unit 20 is equipped with the personal-data creation section 26 which creates personal data, and the personal-data storing section 28 which stores personal data from the glucose concentration inputted into the PCA arithmetic unit 20 from the score computed in the score calculation section 25, and the outside.

[0055] The personal-data creation section 26 creates the personal data based on the calibration curve which shows the correspondence relation between a score and glucose concentration computed in the score calculation section 25 by making into a reference value glucose concentration inputted from the outside.

[0056] That is, the personal-data creation section 26 creates the calibration curve which holds the correspondence relation between the score computed in the score calculation section 25, and the glucose concentration of each spectrum inputted from the outside about the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21.

[0057] The personal-data storing section 28 stores the personal data based on the calibration

curve created in the personal-data creation section 26. Semiconductor memory can be used for the personal-data storing section 28.

[0058] And the PCA arithmetic unit 20 is equipped with the glucose concentration calculation section 27 which computes glucose concentration based on the score computed in the score calculation section 25, and the personal data stored in the personal-data storing section 28.

[0059] The glucose concentration calculation section 27 reads the calibration curve of the personal data stored in the personal-data storing section 28, and determines the glucose concentration corresponding to the score computed in the score calculation section 25. The glucose concentration calculation section 25 outputs the determined glucose concentration from the PCA arithmetic unit 20. This glucose concentration is outputted as measured value of glucose concentration from this glucose density measurement equipment.

[0060] Since the glucose density measurement equipment constituted as mentioned above measures the measuring object by being stuck to the ATR prism 12 of absorption spectrum detection equipment by pressure, it is non-invasion. Moreover, this glucose density measurement equipment can miniaturize each part material of absorption spectrum detection equipment 10, and a miniaturization can be attained with constituting the PCA arithmetic unit 20 from a semiconductor integrated circuit.

[0061] Next, concrete actuation of the glucose density measurement equipment which has the above configurations is explained.

[0062] Drawing 3 is a flow chart which shows the outline of the flow of the glucose density measurement in glucose density measurement equipment.

[0063] In step S11, personal data are set as glucose density measurement equipment. A setup of personal data takes in a glucose by taking orally, and is performed by measuring aging of the glucose concentration in blood.

[0064] For example, an absorption spectrum is measured with the absorption spectrum measuring device 10 of glucose density measurement equipment at the same time it measures the glucose concentration in blood for every predetermined time with other equipments, such as for example, a simple blood sugar level measuring device, after taking in the glucose of the specified quantity. The glucose concentration measured with other equipments is inputted using the pushbutton switch formed for example, in glucose density measurement equipment.

[0065] Glucose concentration in the living body decreases with time amount. Correspondence relation with an absorption spectrum can be obtained about different glucose concentration by following, for example, measuring glucose concentration several times for every predetermined time. As mentioned above, the set-up personal data are held in the personal-data storing section 28 of the PCA arithmetic unit 20 as a calibration curve which indicated glucose concentration and the correspondence relation of a score.

[0066] In step S12, a glucose measuring device measures glucose concentration using the personal data set up at step S11. In addition, since the personal data used for glucose density measurement differ for every individual of the measuring object, measurement of glucose concentration is effective only in the individual concerned.

[0067] At this step S12, glucose concentration is computed by referring to the personal data set up at step S11 about the absorption spectrum measured with the absorption spectrum measuring device 10 of glucose density measurement equipment. In addition, about the concrete procedure of measurement of glucose concentration, it mentions later further.

[0068] In step S13, it branches by whether measurement of the glucose concentration of step S12 is continued. That is, when continuing, glucose density measurement is repeated using the personal data set as step S12 at return and step S11. When not continuing, this step of a series of is ended.

[0069] For example, glucose density measurement equipment ends this procedure of a series of, when it initializes by returning processing to step S12 automatically when glucose density measurement of step S12 is performed, for example, pushing a reset button.

[0070] Drawing 4 is a flow chart which shows the concrete procedure of a personal-data setup. This procedure of a series of supports a personal-data setup of step S11 in drawing 3.

[0071] In the following concrete procedures, after a certain individual's test subject takes in a glucose by taking orally, he detects an absorption spectrum over a predetermined count, and assumes that the glucose concentration measured to coincidence with other equipments, such as for example, a simple blood sugar level measuring device, is inputted. The glucose

concentration measured with other equipments is 201mg/100mL before glucose intake, and changed [progress / after intake / time amount] with 271mg/100mL, 410mg/100mL, and 352mg/100mL.

[0072] In step S21, the absorption spectrum detection equipment 10 of glucose density measurement equipment detects an absorption spectrum. In absorption spectrum detection equipment 10, while carrying out outgoing radiation of the light source 11, an infrared beam of light receives absorption from the measuring object stuck to the reflector of this ATR prism 12 by pressure in the ATR prism 12.

[0073] With the gestalt of this operation, the beam of light which carried out incidence to the ATR prism 12 receives absorption with the finger of the body used as the measurement contrast stuck to the reflector of the ATR prism 12 by pressure. As for the beam of light which received absorption with the body in the ATR prism 12, spectral intensity is detected by the spectrum detecting element 13.

[0074] First, the effect of the carbon dioxide gas in atmospheric air is removed from the spectral intensity detected by the spectrum detecting element 13. Moreover, since it is influenced of Measuring conditions, such as a contact condition of the measuring object to the ATR prism 12, that reinforcement is standardized in order to remove this effect.

[0075] In step S22, the data of the absorption spectrum sent from absorption spectrum detection equipment 10 are stored in the spectrum storing section 21 with the PCA arithmetic unit 20 of glucose density measurement equipment.

[0076] In step S23, the glucose concentration measured with other equipments is inputted into glucose density measurement equipment. The inputted glucose concentration is sent to the personal-data creation section 26 as a reference value in PCA checks equipment 20.

[0077] In step S24, glucose density measurement equipment judges whether a pair of number of glucose concentration inputted at the absorption spectrum detected at step S21 and step S23 reached the predetermined number.

[0078] Glucose density measurement equipment will advance processing to step S25, if a pair of number judges with having reached the predetermined number. If it judges with glucose density measurement equipment having not reached a predetermined number, processing will be returned to step S21. By this, corresponding glucose concentration is further inputted as an absorption spectrum.

[0079] In step S25, with the PCA arithmetic unit 20 of glucose density measurement equipment, the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21 is read, and it sends to the covariance-matrix generation section 22.

[0080] Drawing 5 is drawing showing the spectrum of the lot read from the spectrum storing section.

[0081] Curves a, b, c, and d support glucose concentration 410mg/100mL, 352mg/100mL, 271mg/100mL, and 201mg/100mL, respectively. As for measurement, the wave number followed the wave number of 1671 pieces in 750cm⁻¹-4000cm⁻¹. An axis of ordinate is the reinforcement (arbitration unit) of an absorption spectrum.

[0082] In step S26, the covariance-matrix generation section 22 of the PCA arithmetic unit 20 generates a covariance matrix using the spectrum of a lot sent from the spectrum storing section 21.

[0083] In step S27, the loading calculation section 23 of the PCA arithmetic unit 20 computes loading using the covariance matrix which the covariance-matrix generation section 22 generated in step S25.

[0084] The loading calculation section 23 computes the characteristic value and the characteristic vector of a covariance matrix. The characteristic value of said covariance matrix is as follows.

[0085] [(1.119x10⁻³, 3.478x10⁻⁶, 9.132x10⁻⁷, 9.331x10⁻⁸) 0086] The percentage of said characteristic value is as follows.

[0087] [(9.9608x10⁻¹, 3.0961x10⁻³, 3.1289x10⁻⁴, 8.3060x10⁻⁵) 0088] This percentage is expressing which contributes to each characteristic vector developing space.

[0089] Furthermore, the loading calculation section 23 has a characteristic vector corresponding to said characteristic value, and is taken as loading extracted from the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21. As for the number of loading, only the number of characteristic value exists.

[0090] It is rare that loading of the same configuration as the spectrum of a glucose is included in extracted loading with the gestalt of this operation. This is because the component which contributes to the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21 is various. However, as for at least one, loading reflecting a glucose exists. In order to find it out, the score of each spectrum is calculated by using each loading.

[0091] In step S28, the loading storing section 24 of the PCA arithmetic unit 20 stores loading computed in the loading calculation section 23.

[0092] In step S29, the score calculation section 25 of the PCA arithmetic unit 20 computes a score about each spectrum to each loading from the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 21, and loading stored in the loading storing section 24.

[0093] Drawing 6 is drawing showing the score corresponding to said loading. Only the number of the spectrums of a lot with which the number of the scores computed by each loading was stored in the spectrum storing section 21 exists. In addition, the blood sugar level with actual 1st component of each vector - 4th component corresponds to 201mg/100mL, 271mg/100mL, 410mg / 100mg, and 352mg/100mL.

[0094] Although individual difference exists in whether the score computed by loading of what position is used with the gestalt of this operation, the score computed from loading corresponding to the 2nd large characteristic value to the 3rd is in actual glucose concentration and a good correlation.

[0095] Drawing 7 is drawing which was created as a certain test subject's personal data and in which showing the relation between the score computed using the 2nd loading, and the surveyed blood sugar level. Between glucose concentration and a score, it can grasp existing the outstanding linearity.

[0096] In step S30, the personal-data creation section 26 of the PCA arithmetic unit 20 creates the correspondence relation between the score of each spectrum computed in the score calculation section 25, and the glucose concentration about each spectrum inputted from the outside as a calibration curve using the least square method by straight-line approximation. It is the calibration curve by which the straight line in drawing 7 was created.

[0097] In step S31, the personal-data storing section 28 of the PCA arithmetic unit 20 stores the calibration curve created as personal data in the personal-data creation section 26.

[0098] Drawing 8 is a flow chart which shows the concrete procedure of glucose density measurement. This procedure of a series of supports the glucose density measurement of step S12 in drawing 3 R> 3.

[0099] In step S41, the absorption spectrum detection equipment 10 of glucose density measurement equipment detects absorption spectrum reinforcement. Processing of this absorption spectrum detection is the same as that of step S21 of drawing 4 .

[0100] In step S42, in the case of the test subject who illustrated before, the 2nd loading stored in the loading storing section 24 is read, and it sends the PCA arithmetic unit 20 of a glucose measuring device to the score calculation section 25.

[0101] In step S43, a score is computed in the score calculation section 25 of the PCA arithmetic unit 20 from the absorption spectrum detected with spectrum detection equipment 10 in step S41, and the 2nd loading read from the loading storing section 24 in step S42.

[0102] In step S44, the PCA arithmetic unit 20 reads the personal data based on a calibration curve from the personal-data storing section 28, and sends them to the glucose concentration calculation section 27. This calibration curve holds glucose concentration and the correspondence relation of a score, as shown in drawing 7 .

[0103] In step S45, the glucose concentration calculation section 27 of the PCA arithmetic unit 20 is referring to the personal data read from the personal-data storing section 28 in step S44 about the score computed in the score calculation section 25 in step S43, and computes glucose concentration. And the computed glucose concentration is outputted from this glucose density measurement equipment as measured value of glucose concentration.

[0104] Drawing 9 is drawing which explains calculation of glucose concentration from the score by contrasting with a calibration curve. Supposing the score computed at step S43 is S1 in drawing, 306mg/100mL will be obtained from a calibration curve as glucose concentration corresponding to a score S1.

[0105] Since the observation blood sugar level at this time is 358mL/100mL, an error is -14.5%. thus -- according to the glucose density measurement equipment by the gestalt of this

operation -- **20% of the conventional example -- if an error comparison is carried out, precision improves greatly.

[0106] In addition, the spectrum storing section 21 in the PCA arithmetic unit 20, the covariance-matrix generation section 22, the loading calculation section 23, and the personal-data creation section 26 are used only in the case of the personal-data creation by the loading calculation and the calibration curve corresponding to a glucose so that clearly from the above-mentioned explanation. Therefore, when loading and the calibration curve corresponding to a glucose are given from the outside, the glucose density measurement equipment which omitted these parts can be constituted.

[0107] Such glucose density measurement equipment of a configuration is inserting the medium of the shape for example, of a card, and reads loading and personal data corresponding to the individual who was recorded on this medium and who measures. The personal data based on loading and the calibration curve corresponding to the glucose measured beforehand in the hospital are recorded on said medium. Compared with the glucose density measurement equipment of the gestalt of this operation, as for such glucose density measurement equipment of a configuration, the miniaturization is attained further. It can follow, for example, can be easily used also at a house.

[0108] Next, the glucose density measurement equipment which detects glucose concentration with a differential spectrum is explained as a modification of this invention.

[0109] The differential-spectrum method indicated in for example, PR Griffith, Interscience by JIE A DEHASESU (P.R.Griffiths and J.A.de Haseth), "Fourier transform [of infrared spectroscopy] (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)" Wiley, New York, and 1986 (Wiley-Interscience, New York, 1986) is used for this modification.

[0110] Drawing 10 is the block diagram showing the configuration of the modification which detects glucose concentration with a differential spectrum.

[0111] The modification is equipped with the absorption spectrum detection equipment 10 which detects the absorption spectrum reinforcement of the measuring object, and the differential-spectrum equipment 30 which measures glucose concentration from the differential spectrum of the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10.

[0112] Since absorption spectrum detection equipment 10 has the same configuration as the absorption spectrum equipment 10 shown in drawing 1 , it gives the same sign to a corresponding part, and omits explanation.

[0113] Differential-spectrum equipment 30 is equipped with the spectrum storing section 31 which stores the data of the spectrum of the lot detected with absorption spectrum detection equipment 10, and the differential-spectrum calculation section 32 which computes the differential spectrum of the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 31.

[0114] The spectrum storing section 31 stores the spectrum of the lot detected with absorption spectrum detection equipment 10. Semiconductor memory can be used for the spectrum storing section 31.

[0115] The differential-spectrum calculation section 32 computes a differential spectrum by taking the difference between spectrums about the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 31. The differential-spectrum calculation section 32 takes the difference of an absorption spectrum and the spectrum corresponding to the reference value of glucose concentration, and determines the spectral intensity of the glucose except the effect of the background matter.

[0116] Moreover, differential-spectrum equipment 30 is equipped with the personal-data calculation section 33 which computes personal data from the glucose concentration corresponding to the differential spectrum computed in the differential-spectrum calculation section 32, and each spectrum inputted from the outside, and the personal-data storing section 34 which stores the personal data computed in the personal-data calculation section 33.

[0117] The personal-data calculation section 33 creates the personal data based on the calibration curve which indicated correspondence with the differential spectrum computed in the differential-spectrum calculation section 32, and the glucose concentration inputted from the outside.

[0118] The personal-data storing section 34 stores the personal data computed in the personal-data calculation section 33. Semiconductor memory can be used for the personal-data storing section 34.

[0119] Furthermore, differential-spectrum equipment 30 is equipped with the glucose concentration calculation section 35 which computes glucose concentration from the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10, and the personal data 34 stored in the personal-data storing section 34.

[0120] The glucose concentration calculation section 35 reads the calibration curve of the personal data stored in the personal-data storing section 34 about the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10. And the glucose concentration of the differential spectrum corresponding to an absorption spectrum is computed, and it outputs from the glucose density measurement equipment of a modification as measured value of glucose concentration.

[0121] Since the modification constituted as mentioned above measures the measuring object like the glucose density measurement equipment of the gestalt of operation mentioned above by being stuck to the ATR prism 12 of absorption spectrum detection equipment by pressure, it is non-invasion. Moreover, this modification can miniaturize each part material of absorption spectrum detection equipment 10, and a miniaturization can be attained with constituting the differential-spectrum arithmetic unit 30 from a semiconductor integrated circuit.

[0122] Next, the procedure of the glucose density measurement in the modification which has the above configurations is explained.

[0123] Glucose density measurement is performed also in this modification by procedure like above-mentioned drawing 3. That is, personal data are set up in step S11. Once it sets up personal data, glucose density measurement of step S12 can be repeated and performed by referring to these personal data.

[0124] Drawing 11 is a flow chart which shows the concrete procedure of a personal-data setup in a modification.

[0125] In step S51, the absorption spectrum detection equipment 10 of glucose density measurement equipment detects absorption spectrum reinforcement from the finger of the body used as the measuring object. In step S52, the spectrum storing section 31 of the differential-spectrum equipment 30 of glucose density measurement equipment stores the spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10. In step S53, the numeric value of the glucose concentration measured with other equipments is inputted into glucose density measurement equipment.

[0126] In step S54, the differential-spectrum equipment 30 of glucose density measurement equipment will advance processing to step S55, if a pair of number of the reference values of glucose concentration inputted from the spectrum stored in the spectrum storing section 31 and the outside judges whether the predetermined number was reached and reaches a predetermined number, and if it has not reached a predetermined number, it will return processing to step S51. These steps S51-S54 are the same as steps S21-S23 in above-mentioned drawing 3.

[0127] In step S55, differential-spectrum equipment 30 reads the spectrum of the lot stored in the spectrum storing section 31, and sends this spectrum to the differential-spectrum calculation section 32.

[0128] In step S56, the differential-spectrum calculation section 32 of differential-spectrum equipment 30 computes a differential spectrum by taking a difference with the spectrum corresponding to the reference value of glucose concentration about the spectrum of the lot read from the spectrum storing section 31.

[0129] In step S57, the personal-data calculation section 33 of differential-spectrum equipment 30 creates personal data by indicating correspondence relation with the glucose concentration corresponding to the differential spectrum computed in the differential-spectrum calculation section 33, and each spectrum inputted from the outside to a calibration curve.

[0130] In step S58, the personal-data storing section 34 of differential-spectrum equipment 30 stores the personal data computed in the personal-data calculation section 33.

[0131] Drawing 12 is a flow chart which shows the concrete procedure of the glucose concentration calculation in a modification.

[0132] In step S61, the absorption spectrum detection equipment 10 of glucose density measurement equipment detects the absorption spectrum of the measuring object.

[0133] In step S62, the differential-spectrum section 30 of glucose density measurement equipment reads personal data from the personal-data storing section 34, and sends these

personal data to the glucose concentration calculation section 35.

[0134] In step S63, the glucose concentration calculation section 35 of differential-spectrum equipment 30 computes glucose concentration by contrasting the absorption spectrum detected with absorption spectrum detection equipment 10 with the calibration curve of the personal data read from the personal-data storing section 34. And the computed glucose concentration is outputted from the glucose density measurement equipment of a modification as measured value of a glucose.

[0135] In addition, the explanation mentioned above does not show the gestalt of 1 operation of this invention, and this invention is not restricted to this. For example, in the absorption spectrum measuring device 10, it can replace with ATR prism and an ATR fiber can also be used. In this case, the absorption in the interior of the skin can be measured by sticking the palm of the body to an ATR fiber by pressure.

[0136] Moreover, with the gestalt of the above-mentioned operation, although loading corresponding to the spectrum of a glucose was computed by the PCA operation in the PCA arithmetic unit 20, this invention is not limited to this. For example, an PCA operation and a PLS (Partial Least Square) operation can also be used together.

[0137] Furthermore, with the gestalt of the above-mentioned operation, although the covariance matrix was used, this invention is not limited to this. For example, other matrices of correlation, such as a correlation coefficient matrix, can also be used.

[0138] Without being limited to the gestalt of this operation, this invention is the range which does not deviate from this invention, and can take a various configuration. For example, it is applicable to an insulin automatic fluid delivery system also at the automatic control of the blood sugar level combining the glucose density measurement equipment concerning this invention.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the block diagram showing the rough configuration of the glucose density measurement equipment which applied this invention.

[Drawing 2] It is the sectional view showing the example of ATR prism.

[Drawing 3] It is the flow chart which shows the outline of the flow of the glucose density measurement in glucose density measurement equipment.

[Drawing 4] It is the flow chart which shows the concrete procedure of a personal-data setup.

[Drawing 5] It is drawing showing the spectrum of the lot read from the spectrum storing section.

[Drawing 6] It is drawing showing a score.

[Drawing 7] It is drawing showing the calibration curve created as personal data.

[Drawing 8] It is the flow chart which shows the concrete procedure of glucose density measurement.

[Drawing 9] It is drawing which explains calculation of glucose concentration from the score by contrasting with a calibration curve.

[Drawing 10] It is the block diagram showing the configuration of the glucose concentration detection equipment which detects glucose concentration with a differential spectrum.

[Drawing 11] It is the flow chart which shows the concrete procedure of a personal-data setup in a modification.

[Drawing 12] It is the flow chart which shows the concrete procedure of the glucose concentration calculation in a modification.

[Description of Notations]

10 Absorption Spectrum Detection Equipment

11 Light Source

12 ATR Prism

13 Spectrum Detecting Element

20 PCA Arithmetic Unit

21 Spectrum Storing Section

22 Covariance-Matrix Creation Section

23 Loading Calculation Section

24 Loading Storing Section

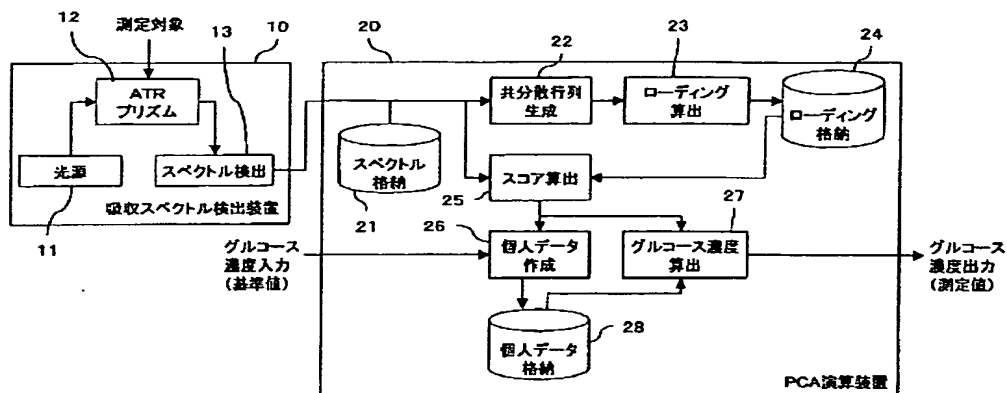
25 Score Calculation Section

26 Personal-Data Creation Section

27 Glucose Concentration Calculation Section

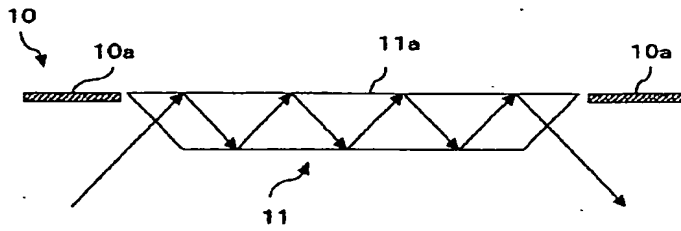
28 Personal-Data Storing Section

[Translation done.]



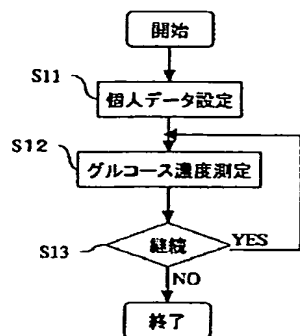
[Translation done.]

Drawing selection drawing 2

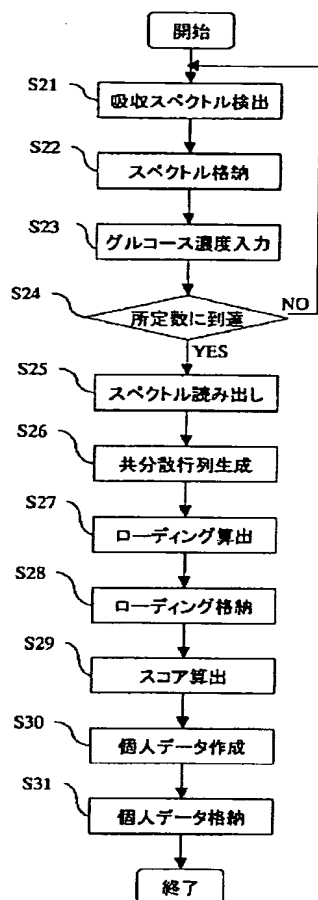


[Translation done.]

Drawing selection drawing 3

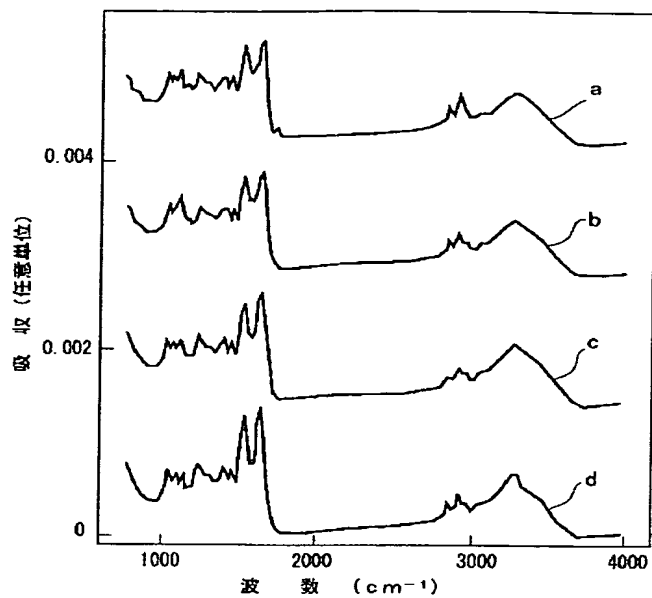


[Translation done.]



[Translation done.]

Drawing selection drawing 5



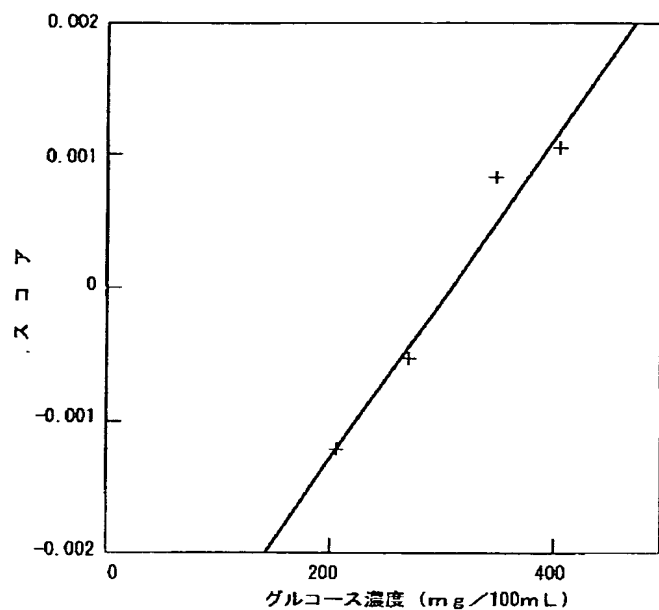
[Translation done.]

Drawing selection drawing 6

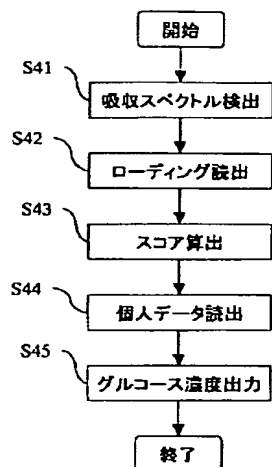
$$\begin{bmatrix} 1.721 \times 10^{-2} \\ 1.669 \times 10^{-2} \\ 1.645 \times 10^{-2} \\ 1.655 \times 10^{-2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1.219 \times 10^{-3} \\ -5.477 \times 10^{-4} \\ 1.024 \times 10^{-3} \\ 8.030 \times 10^{-4} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 5.274 \times 10^{-4} \\ -7.572 \times 10^{-4} \\ 2.464 \times 10^{-4} \\ -2.990 \times 10^{-5} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1.788 \times 10^{-5} \\ 5.878 \times 10^{-5} \\ 1.909 \times 10^{-4} \\ -2.304 \times 10^{-4} \end{bmatrix}$$

[Translation done.]

Drawing selection : drawing 7

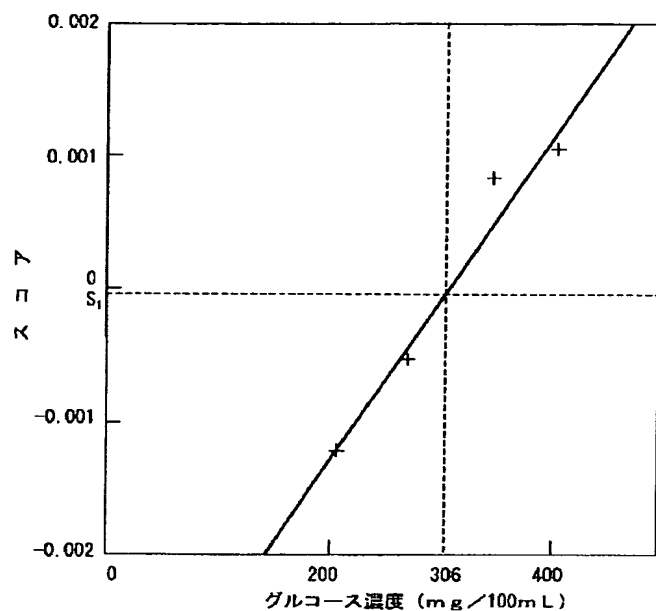


[Translation done.]

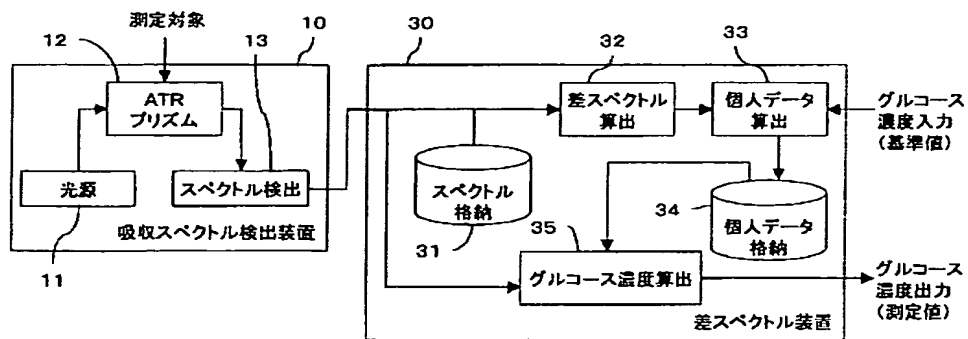


[Translation done.]

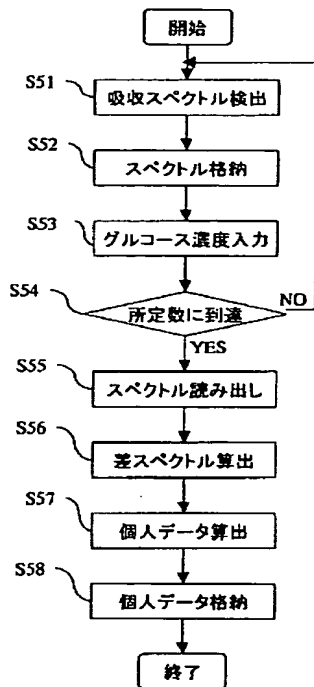
Drawing selection drawing 9



[Translation done.]

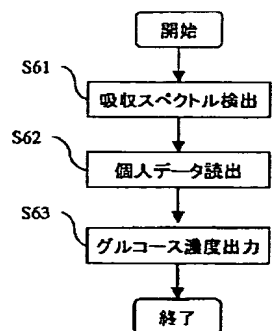


[Translation done.]



[Translation done.]

Drawing selection drawing 12



[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-42948

(P2003-42948A)

(43)公開日 平成15年2月13日(2003.2.13)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード*(参考)
G 0 1 N 21/27		C 0 1 N 21/27	C 2 G 0 4 5
A 6 1 B 5/145		21/35	Z 2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/35		33/483	C 4 C 0 3 8
33/483		33/66	D
33/66		A 6 1 B 5/14	3 1 0
		審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 12 頁)	

(21)出願番号 特願2001-236680(P2001-236680)

(22)出願日 平成13年8月3日(2001.8.3)

特許法第30条第1項適用申請有り 2001年7月13日~14日 日本光学会主催の「日本光学会 第2回 生体区用光学研究会」において文書をもって発表

(71)出願人 899000068

学校法人 早稲田大学

東京都新宿区戸塚町1丁目104番地

(71)出願人 501309657

有限会社マントウエア

東京都八王子市北野町584番地の1ネオコ

ーポ八王子607号

(72)発明者 宗田 孝之

東京都新宿区大久保3丁目4番1号

(74)代理人 100083806

弁理士 三好 秀和 (外8名)

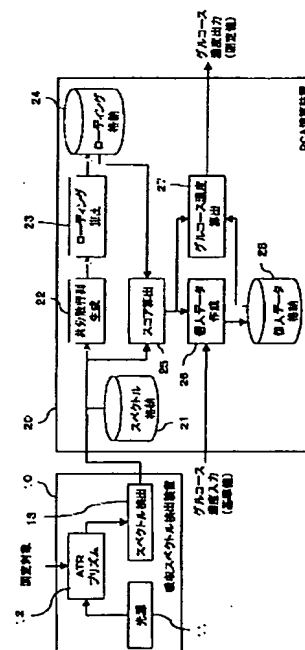
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルコース濃度測定装置

(57)【要約】

【課題】 非侵襲で、精度が高く、小型のグルコース濃度測定装置を提供する。

【解決手段】 光源11で発した中赤外光を用い、ATRプリズム12に圧着された測定対照による吸収スペクトルをスペクトル検出部13で検出する吸収スペクトル検出装置11と、ローディング格納部24に格納されたグルコースに対応するローディングと個人データ格納部28に格納された検量線による個人データを用い、前記スペクトル検出装置11で検出された吸収スペクトルから主成分分析法(PCA)を利用して測定対象のグルコース濃度を算出するPCA演算装置20とを備える。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、

前記検出手段で検出された吸収スペクトル強度に基づいて、主成分分析法における、グルコースに対応するローディングを算出する手段と、

前記グルコースに対応するローディングを記憶する手段と、

を備えるグルコース濃度測定装置。

【請求項2】 全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、

前記検出手段で検出された吸収スペクトル強度に基づいて、主成分分析法における、グルコースに対応するローディングを算出する手段と、

前記吸収スペクトル強度及びローディングに基づいて、当該吸収スペクトル強度のローディングによる展開係数としてのスコアを決定するスコア決定手段と、

前記スコアとグルコース濃度とを対応づける検量線を記憶する検量線記憶手段と、

を備えるグルコース濃度測定装置。

【請求項3】 前記スコア決定手段で決定されたスコアについて前記検量線を参照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備える請求項2に記載のグルコース濃度測定装置。

【請求項4】 グルコースを含む試料の、主成分分析法における、グルコースに対応するローディングを記憶する手段と、

スコアとグルコース濃度を対応づける検量線を記憶する検量線記憶手段と、

全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、

前記ローディング及び吸収スペクトル強度に基づいて、当該吸収スペクトル強度のローディングによる展開係数としてのスコアを決定するスコア決定手段と、

前記スコア決定手段で決定されたスコアについて前記検量線を参照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備えるグルコース濃度測定装置。

【請求項5】 全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、

前記吸収スペクトル強度から、背景物質の吸収スペクトルを差引くことにより、グルコースのスペクトル強度を決定するスペクトル強度決定手段と、

前記スペクトル強度とグルコース濃度とを対応づける検量線を記憶する検量線記憶手段と、

を備えるグルコース濃度測定装置。

【請求項6】 前記スペクトル強度決定手段で決定されたグルコースのスペクトル強度について前記検量線を参

照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備える請求項5に記載のグルコース濃度測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、中赤外光の吸収スペクトルからグルコース濃度を測定するグルコース濃度測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、糖尿病などの疾病の診断や治療の目的で、患者の血糖値を測定する血糖値測定装置が提供されている。従来の血糖値測定装置には、採血した血液を自動的に分析する自動分析装置や、指先あるいは耳朶を穿刺して得た少量の血液から血糖値を測定する簡易血糖値測定器がある。

【0003】しかしながら、前述の血液を使用する血糖値測定装置は、血液採取のため患者に苦痛を与え（侵襲）、感染症などの危険性があるという不利益を有する。このため、このような血糖値測定装置は、患者から敬遠されがちであり、患者に必要とされる嚴重な血糖値コントロールのために適用するのは難しかった。

【0004】それゆえ、血液を採取せず、患者の苦痛を伴うことなし（非侵襲）に血糖値の測定が可能な血糖値測定装置が提案されている。例えば、近赤外光を利用して経皮で血糖値を測定する血糖測定装置が提案され、そのなかにはすでに米国で治験が始まっているものもある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところで、前述の近赤外光を利用する血糖値測定装置は、グルコース濃度に関する誤差が±20%程度と高く、装置が大型である。このため、例えば患者の血糖値コントロールのような目的で、患者が日常的に利用できるような、非侵襲で、グルコース濃度測定の精度が高く、小型の血糖値測定装置が望まれている。

【0006】本発明は、前述の実情を解決するために提案されるものであって、非侵襲で、測定精度が高く、小型のグルコース濃度測定装置を提供することを目的とする。

【0007】

【発明を解決するための手段】前述の課題を解決するために、本発明に係るグルコース濃度測定装置は、全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、前記検出手段で検出された吸収スペクトル強度に基づいて、主成分分析法（Principal Component Analysis ; PCA）における、グルコースに対応するローディング（loading）を算出する手段と、前記グルコースに対応するローディングを記憶する手段とを備える。

【0008】ここで、ローディングは、アブストラクトベクトル（abstract vector）あるいはアブストラクト

スペクトル (abstract spectrum) とも称され、吸収スペクトルによって構成されるベクトル空間の直交基底に相当する。

【0009】また、スコアは、測定した後規格化された吸収スペクトルの、グルコースに対応するローディング方向への写像量である。したがって、スコアは、測定した後規格化した吸収スペクトルと、グルコースに対応するローディングとの内積を計算して得られる。

【0010】好ましくは、本発明に係るグルコース濃度測定装置は、全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、前記検出手段で検出された吸収スペクトル強度に基づいて、主成分分析法における、グルコースに対応するローディングを算出する手段と、前記吸収スペクトル強度及びローディングに基づいて、当該吸収スペクトル強度のローディングによる展開係数としてのスコアを決定するスコア決定手段とを備える。

【0011】好ましくは、本発明に係るグルコース濃度測定装置は、前記スコア決定手段で決定されたスコアについて前記検量線を参照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備える。

【0012】好ましくは、本発明に係るグルコース濃度測定装置は、グルコースを含む試料の、主成分分析法における、グルコースに対応するローディングを記憶する手段と、スコアとグルコース濃度を対応づける検量線を記憶する検量線記憶手段と、全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、前記ローディング及び吸収スペクトル強度に基づいて、当該吸収スペクトル強度のローディングによる展開係数としてのスコアを決定するスコア決定手段と、前記スコア決定手段で決定されたスコアについて前記検量線を参照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備える。

【0013】すなわち、本発明に係るグルコース濃度測定装置において、検出手段は、例えばニクロム線光源、炭化ケイ素光源、セラミック光源などから出力された中赤外の波長領域の光線を使用し、例えば全反射減衰 (Attenuated Total Reflection; ATR) プリズムやATRファイバなどを用いて、測定対象となる試料の全反射減衰分光法による吸収スペクトルを検出することが好ましい。

【0014】ローディングを算出する手段は、例えば主成分分析法やPLS (Partial Least Square) を用い、グルコースに対応するローディングを算出することが好ましい。

【0015】グルコースのスペクトル強度を決定するスペクトル強度決定手段は、例えば、検出手段で検出したスペクトルと、グルコースに対応するローディングとの内積として得られるスコア (score) により、グルコースのスペクトル強度を決定することが好ましい。

【0016】検量線記憶手段は、グルコース濃度と、主成分分析法やPLSにより算出したスコアとの対応関係を検量線として記憶することが好ましい。

【0017】濃度決定手段は、スコア決定手段で決定したスコアと、検量線記憶手段に記憶された検量線を対照することで、グルコース濃度を決定することが好ましい。

【0018】好ましくは、本発明に係るグルコース濃度測定装置は、全反射減衰分光法により、中赤外領域でのグルコースを含む試料の吸収スペクトル強度を検出する検出手段と、前記吸収スペクトル強度から、背景物質の吸収スペクトルを差引くことにより、グルコースのスペクトル強度を決定するスペクトル強度決定手段と、前記スペクトル強度とグルコース濃度とを対応づける検量線を記憶する検量線記憶手段とを備える。

【0019】好ましくは、前記スペクトル強度決定手段で決定されたグルコースのスペクトル強度について前記検量線を参照し、グルコース濃度を決定する濃度決定手段を備える。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明に係るグルコース濃度測定方法の実施の形態について、図面を参照して詳細に説明する。

【0021】図1は、本発明を適用したグルコース濃度測定装置の概略的な構成を示すブロック図である。

【0022】グルコース濃度測定装置は、例えば人体の指などの測定対象による中赤外光の吸収スペクトルを検出する吸収スペクトル検出装置10と、この吸収スペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルに多変量解析の主成分分析法 (Principal Component Analysis; PCA) を施してグルコース濃度を測定するPCA演算装置20とを備える。

【0023】吸収スペクトル検出装置10は、例えば筐体の主面内の特定部分に測定対象を圧着することにより、全反射減衰分光法により中赤外の波長範囲で測定対象の吸収スペクトルを測定できるようになされている。吸収スペクトル装置10には、例えば波数が750~4000 cm⁻¹の領域の中赤外光を使用することができる。

【0024】吸収スペクトル検出装置10は、中赤外の光線を出射する光源11と、光源11から出射された光線を入射され、測定対象による吸収を検出する全反射減衰 (Attenuated Total Reflection; ATR) プリズム12と、ATRプリズム12を通過した光線のスペクトル強度を検出するスペクトル検出器13とを備えている。

【0025】光源10は、中赤外の波長範囲の光線を出射するものであり、例えばニクロム光源、炭化ケイ素光源又はセラミック光源を用いることができる。光源は、所定の表面温度を有し、中赤外の波長範囲で連続スペク

トルを出力する。

【0026】なお、中赤外の波長範囲においては、グルコースの基準分子振動による吸収を直接に検出することができる。これに対し、近赤外の波長範囲においては、グルコースの分子振動の検出は、2倍又は3倍の倍音および結合音によるものである。

【0027】ATRプリズム12は、反射面に測定対象を圧着することにより、測定対象による吸収を測定する全反射減衰分光法に用いられる。

【0028】本実施の形態では、患者の血糖値を測定することを念頭において、ATRプリズム12の測定対象は、人体である。測定は、ATRプリズム12に例えば人体の指、例えば第5指を圧着することにより行う。これによって、人体の皮膚内部での吸収を検出することができる。

【0029】ATRプリズム12には、例えばZnSe、Ge又はダイヤモンドによる単一反射又は多重反射のプリズムを使用することができる。

【0030】図2は、ATRプリズムの具体例を示す断面図である。

【0031】ATRプリズム12は、例えばZnSe、Ge又はダイヤモンドからなり、入射した光線は、反射面11aにおいて全反射する。ATRプリズム12は、例えば吸収スペクトル検出装置10の筐体の主面10a内に反射面11aが位置するように設置される。測定は、例えば人体の指を、主面10a内の反射面11aに圧着することにより行われる。

【0032】図1において、スペクトル検出器13は、ATRプリズム12から入射した光線をスペクトル分解してスペクトル強度を検出するもので、例えば分散型赤外分光光度計又はフーリエ赤外分光光度計を使用することができる。

【0033】なお、吸収スペクトル検出装置10における吸収スペクトルの検出は、複数回にわたって積算することで精度を向上させることができる。吸収スペクトル検出装置10は、例えば32回積算の平均値を出力する。

【0034】PCA演算装置20は、長谷川健 (T. Hasegawa) によるAnal. Chem., 71 (1999) 3085に掲載された論文「主成分分析法による微量化学種検出 (Detection of Minute Chemical Species by Principal-Component Analysis)」によって提案されたPCAによる微量化学種検出 (Factor Analytical Resolution of Minute Signals; FARMS) の理論に基づいてグルコース濃度を算出する。

【0035】PCA演算装置20は、吸収スペクトル検出装置10で検出された一組の吸収スペクトルからグルコースに相当するスペクトルを算出し、外部から入力されたこの吸収スペクトルに対応するグルコース濃度の基準値を対照することで、グルコース濃度の検量線による

個人データを作成する。個人データを一旦作成すると、PCA測定装置20は、吸収スペクトル装置10で検出された吸収スペクトルを個人データと対照することにより、グルコース濃度を算出する。

【0036】PCA演算装置20は、吸収スペクトル検出装置10からPCA演算装置20に入力された吸収スペクトルのデータを格納するスペクトル格納部21と、吸収スペクトル格納部21に格納された一組の吸収スペクトルから相関行列の一種である共分散行列を生成する共分散生成部22と、共分散生成部22で生成された共分散行列からローディングを算出するローディング算出部23とを備えている。

【0037】スペクトル格納部21は、吸収スペクトル検出装置10から供給された一組の吸収スペクトルを格納する。スペクトル格納部21には、例えば半導体メモリを使用することができる。

【0038】この一組の吸収スペクトルは、測定データAとして、行列で表現することができる。測定データAは、吸収スペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルを、行ベクトルとして測定した数だけ含んでいる。以下の説明は、このような測定データAに基づいて行うが、測定データAは、吸収スペクトルを列ベクトルとして測定した数だけ含んでいてもよい。

【0039】なお、吸収スペクトル検出装置10で検出した吸収スペクトルは、大気中の炭酸ガスの影響を含んでいるので、これを除去する。さらに、指の接触状態などの測定条件による影響を除くため、所定の規格化が施されている。すなわち、スペクトル検出部13で検出したスペクトル強度は、指をATRプリズム12に圧着させたときに加わる圧力の違いによる接面積が異なるので強度にばらつきがあるが、スペクトルをその積分値で割ることにより規格化している。

【0040】共分散行列生成部22は、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルを用い、共分散行列を生成するものである。すなわち、共分散行列生成部22は、観測データAから、共分散行列を算出する。共分散行列Cは、次のように定義される。

【0041】

【数1】

$$C_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (I_{ni} - \bar{I}_i)(I_{nj} - \bar{I}_j) / N$$

【0042】ここで、 C_{ij} は、共分散行列Cの(i, j)要素、 I_{ni} は、第nスペクトルの第i成分、平均 \bar{I}_i は、第nスペクトルの平均、Nは、スペクトルの数である。

【0043】ローディング算出部23は、共分散行列生成部22で生成された共分散行列を用いて、ローディングを算出する。

【0044】ローディング算出部23は、共分散行列生

成部22で生成した共分散行列の固有ベクトルとローディングを算出する。測定データAをベクトル空間と見なして分解することになると、固有ベクトルが直交ベクトルに対応し、それぞれの固有ベクトルがA空間を展開するのにどれだけ寄与しているかが固有値に表現されている。

【0045】また、PCA演算装置20は、ローディング算出部23で算出されたローディングの内グルコースに対応するローディングを格納するローディング格納部24と、吸収スペクトルとローディング格納部24から読み出されたローディングからスコアを算出するスコア算出部25とを備えている。

【0046】ローディング格納部24は、ローディング算出部23で算出されたグルコースに対応するローディングを格納する。ローディング格納部24には、例えば半導体メモリを使用することができる。なお、このローディングの意味は、以下で説明する。

【0047】スコア算出部25は、吸収スペクトルと、ローディング格納部24から読み出されたグルコースに対応するローディングとを用いて、スコアを算出する。

【0048】スコア算出部25は、測定データAを前記固有ベクトルを利用して、次のように展開する。

【0049】

【数2】

$$A = \vec{t}_1 \vec{p}_1 + \vec{t}_2 \vec{p}_2 + \cdots + \vec{t}_m \vec{p}_m = \sum_{j=1}^m \vec{t}_j \vec{p}_j = TP$$

【0050】ここで、写像量ベクトル \vec{t}_j と直交ベクトル \vec{p}_j は、それぞれスコア(score)とローディング(loading)である。スコアベクトルとローディングベクトルは、まとめてT、Pという行列でも書かれる。

【0051】ここで、行列Pは、求めた固有ベクトルの行列に対応する。行列Pについて、第1ローディング \vec{p}_1 は平均値スペクトルに対応する。

【0052】本実施の形態では、グルコースは、吸収スペクトルの主成分となる水分、タンパク質及び脂質に対する微量混合物である。前記FARMSの理論に従うと、グルコースには、第2ローディング \vec{p}_2 以降が対応する。本実施の形態では、このような関係を利用してグルコース濃度を測定している。

【0053】グルコース濃度に対応するスコアは、吸収スペクトル強度とグルコースに対応するローディングの内積を取ることで得られる。スコア算出部25は、このようにしてグルコースに対応するスコアを算出する。なお、以下ではグルコースに対応するスコアのことを、単にスコアと称することにする。

【0054】さらに、PCA演算装置20は、スコア算出部25で算出されたスコアと外部からPCA演算装置20に入力されたグルコース濃度から個人データを作成する個人データ作成部26と、個人データを格納する個

人データ格納部28とを備えている。

【0055】個人データ作成部26は、外部から入力されたグルコース濃度を基準値として、スコア算出部25で算出されたスコアとグルコース濃度の対応関係を示す検量線による個人データを作成する。

【0056】すなわち、個人データ作成部26は、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルについて、スコア算出部25で算出したスコアと、外部から入力された各スペクトルのグルコース濃度との対応関係を保持する検量線を作成する。

【0057】個人データ格納部28は、個人データ作成部26で作成された検量線による個人データを格納する。個人データ格納部28には、例えば半導体メモリを使用することができる。

【0058】そして、PCA演算装置20は、スコア算出部25で算出したスコアと、個人データ格納部28に格納された個人データとに基づいてグルコース濃度を算出するグルコース濃度算出部27とを備えている。

【0059】グルコース濃度算出部27は、個人データ格納部28に格納された個人データの検量線を読み出し、スコア算出部25で算出されたスコアに対応するグルコース濃度を決定する。グルコース濃度算出部25は、決定したグルコース濃度をPCA演算装置20から出力する。このグルコース濃度は、このグルコース濃度測定装置からグルコース濃度の測定値として出力される。

【0060】前述のように構成されたグルコース濃度測定装置は、測定対象を吸収スペクトル検出装置のATRプリズム12に圧着することで測定するので、非侵襲である。また、このグルコース濃度測定装置は、吸収スペクトル検出装置10の各部材を小型化し、PCA演算装置20を半導体集積回路で構成することで、小型化を図ることができる。

【0061】次に、前述のような構成を有するグルコース濃度測定装置の具体的な動作について説明する。

【0062】図3は、グルコース濃度測定装置におけるグルコース濃度測定の流れの概略を示すフローチャートである。

【0063】ステップS11において、グルコース濃度測定装置に個人データを設定する。個人データの設定は、例えば、経口でグルコースを摂取し、血液中のグルコース濃度の経時変化を測定することにより行う。

【0064】例えば、所定量のグルコースを摂取した後、所定時間ごとに血液中のグルコース濃度を例えば簡易血糖値測定装置などの他の装置で測定すると同時に、グルコース濃度測定装置の吸収スペクトル測定装置10で吸収スペクトルを測定する。他の装置で測定したグルコース濃度は、例えばグルコース濃度測定装置に設けられた押しボタンスイッチを用いて入力する。

【0065】体内のグルコース濃度は時間と共に減少す

る。したがって、例えば所定時間ごとに数回にわたってグルコース濃度を測定することで、異なったグルコース濃度について、吸収スペクトルとの対応関係を得ることができる。前述したように、設定された個人データは、PCA演算装置20の個人データ格納部28において、グルコース濃度とスコアの対応関係を記載した検量線として保持される。

【0066】ステップS12において、グルコース測定装置は、ステップS11で設定した個人データを用い、グルコース濃度を測定する。なお、グルコース濃度測定に用いる個人データは、測定対象の個人ごとに異なるので、グルコース濃度の測定は、当該個人にのみ有効である。

【0067】このステップS12では、グルコース濃度測定装置の吸収スペクトル測定装置10で測定した吸収スペクトルについて、ステップS11で設定した個人データを参照することにより、グルコース濃度を算出する。なお、グルコース濃度の測定の具体的な手順については、さらに後述する。

【0068】ステップS13においては、ステップS12のグルコース濃度の測定を継続するかどうかによって分岐する。すなわち、継続する場合は、ステップS12に戻り、ステップS11で設定した個人データを用いてグルコース濃度測定を繰り返す。継続しない場合は、この一連のステップを終了する。

【0069】例えば、グルコース濃度測定装置は、ステップS12のグルコース濃度測定を実行した場合に自動的にステップS12に処理を戻し、例えばリセットボタンを押すことで初期化した場合にこの一連の手順を終了する。

【0070】図4は、個人データ設定の具体的な手順を示すフローチャートである。この一連の手順は、図3におけるステップS11の個人データ設定に対応している。

【0071】以下の具体的な手順においては、ある個人の被験者が、グルコースを経口で摂取した後、所定の回数にわたって吸収スペクトルを検出し、同時に、例えば簡易血糖値測定装置などの他の装置で測定したグルコース濃度を入力するものと想定する。他の装置で測定したグルコース濃度は、グルコース摂取前201mg/100mLであり、摂取後時間経過とともに、271mg/100mL、410mg/100mL、352mg/100mLと変化した。

【0072】ステップS21において、グルコース濃度測定装置の吸収スペクトル検出装置10は、吸収スペクトルを検出する。吸収スペクトル検出装置10において、光源11を出射した中赤外の光線は、ATRプリズム12において、このATRプリズム12の反射面に圧着された測定対象から吸収を受ける。

【0073】本実施の形態では、ATRプリズム12に

入射した光線は、ATRプリズム12の反射面に圧着された測定対照となる例えば人体の指により吸収を受ける。ATRプリズム12において人体により吸収を受けた光線は、スペクトル検出部13でスペクトル強度が検出される。

【0074】まず、スペクトル検出部13で検出したスペクトル強度から大気中の炭酸ガスの影響を除去する。またその強度は、ATRプリズム12に対する測定対象の接触状態など測定条件の影響を受けるので、この影響を除くために規格化する。

【0075】ステップS22において、グルコース濃度測定装置のPCA演算装置20では、吸収スペクトル検出装置10から送られた吸収スペクトルのデータをスペクトル格納部21に格納する。

【0076】ステップS23において、グルコース濃度測定装置に、他の装置で測定したグルコース濃度を入力する。入力されたグルコース濃度は、PCA演算装置20において、基準値として個人データ作成部26に送られる。

【0077】ステップS24において、グルコース濃度測定装置は、ステップS21で検出した吸収スペクトルとステップS23で入力したグルコース濃度の対の数

が、所定数に達したか判定する。

【0078】グルコース濃度測定装置は、対の数が所定数に達したと判定すると、処理をステップS25に進める。グルコース濃度測定装置は、所定数に達していないと判定すると、処理をステップS21に戻す。これによって、さらに吸収スペクトルと対応するグルコース濃度の入力を行う。

【0079】ステップS25において、グルコース濃度測定装置のPCA演算装置20では、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルを読み出し、共分散行列生成部22に送る。

【0080】図5は、スペクトル格納部から読み出された一組のスペクトルを示す図である。

【0081】曲線a, b, c, dは、グルコース濃度410mg/100mL, 352mg/100mL, 271mg/100mL, 201mg/100mLにそれぞれ対応している。測定は、波数が750cm⁻¹~4000cm⁻¹の範囲で1671個の波数について行った。縦軸は、吸収スペクトルの強度（任意単位）である。

【0082】ステップS26において、PCA演算装置20の共分散行列生成部22は、スペクトル格納部21から送られた一組のスペクトルを用いて共分散行列を生成する。

【0083】ステップS27において、PCA演算装置20のローディング算出部23は、ステップS25において共分散行列生成部22が生成した共分散行列を用いてローディングを算出する。

【0084】ローディング算出部23は、共分散行列の固有値と固有ベクトルを算出する。前記共分散行列の固有値は、次のようになる。

【0085】 $(1.119 \times 10^{-3}, 3.478 \times 10^{-6}, 9.132 \times 10^{-7}, 9.331 \times 10^{-8})$

【0086】前記固有値のパーセンテージは、次のようになる。

【0087】 $(9.9608 \times 10^{-1}, 3.0961 \times 10^{-3}, 3.1289 \times 10^{-4}, 8.3060 \times 10^{-5})$

【0088】このパーセンテージは、各固有ベクトルが空間を展開するのにどれだけ寄与するかを表現している。

【0089】さらに、ローディング算出部23は、前記固有値に対応する固有ベクトルをもって、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルから抽出されるローディングとする。ローディングの数は、固有値の数だけ存在する。

【0090】本実施の形態では、抽出されたローディングのなかに、グルコースのスペクトルと同一形状のローディングが含まれていることはまれである。これはスペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルに寄与する成分が、多岐にわたるためである。しかしながらグルコースを反映するローディングが少なくともひとつは存在する。それを見出すために、各ローディングを用いて各スペクトルのスコアを計算する。

【0091】ステップS28において、PCA演算装置20のローディング格納部24は、ローディング算出部23で算出されたローディングを格納する。

【0092】ステップS29において、PCA演算装置20のスコア算出部25は、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルとローディング格納部24に格納されたローディングとから、各々のローディングに対して、各スペクトルについてスコアを算出する。

【0093】図6は、前記ローディングに対応するスコアを示す図である。各ローディングによって算出されるスコアの数は、スペクトル格納部21に格納された一組のスペクトルの数だけ存在する。なお、各ベクトルの第1成分～第4成分は、実際の血糖値が $201 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ 、 $271 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ 、 $410 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ 、 $352 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ に対応する。

【0094】本実施の形態では、何番目のローディングにより算出したスコアを用いるかには個人差が存在するが、2番目もしくは3番目に大きい固有値に対応するローディングから算出されるスコアが、実際のグルコース濃度と良い相関関係にある。

【0095】図7は、ある被験者の個人データとして作成された、第2ローディングを用いて算出されたスコアと実測された血糖値との関係を示す図である。グルコース濃度と、スコアの間には、優れた直線性が存在することが見てとれる。

【0096】ステップS30において、PCA演算装置20の個人データ作成部26は、スコア算出部25で算出された各スペクトルのスコアと、外部から入力された各スペクトルについてのグルコース濃度との対応関係を、直線近似による最小二乗法を用いて検量線として作成する。図7中の直線が作成された検量線である。

【0097】ステップS31において、PCA演算装置20の個人データ格納部28は、個人データ作成部26で個人データとして作成された検量線を格納する。

【0098】図8は、グルコース濃度測定のための手順を示すフローチャートである。この一連の手順は、図3におけるステップS12のグルコース濃度測定に対応している。

【0099】ステップS41において、グルコース濃度測定装置の吸収スペクトル検出装置10は、吸収スペクトル強度を検出する。この吸収スペクトル検出の処理は、図4のステップS21と同様である。

【0100】ステップS42において、グルコース測定装置のPCA演算装置20は、前に例示した被験者の場合は、ローディング格納部24に格納された第2ローディングを読み出し、スコア算出部25に送る。

【0101】ステップS43において、PCA演算装置20のスコア算出部25では、ステップS41においてスペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルと、ステップS42においてローディング格納部24から読み出された第2ローディングから、スコアを算出する。

【0102】ステップS44において、PCA演算装置20は、個人データ格納部28から検量線による個人データを読み出し、グルコース濃度算出部27に送る。この検量線は、図7に示したように、グルコース濃度とスコアの対応関係を保持している。

【0103】ステップS45において、PCA演算装置20のグルコース濃度算出部27は、ステップS43においてスコア算出部25で算出したスコアについて、ステップS44において個人データ格納部28から読み出した個人データを参照することで、グルコース濃度を算出する。そして、算出したグルコース濃度を、グルコース濃度の測定値としてこのグルコース濃度測定装置から出力する。

【0104】図9は、検量線と対照することによるスコアからグルコース濃度の算出を説明する図である。ステップS43で算出したスコアが図中の S_1 であるとする、検量線からスコア S_1 に対応するグルコース濃度として $306 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ が得られる。

【0105】このときの実測血糖値が $358 \text{ mL}/100 \text{ mL}$ であるので、誤差は -14.5% である。このように、本実施の形態によるグルコース濃度測定装置によると、従来例の $\pm 20\%$ の誤差比較すると、精度は大きく改善されている。

【0106】なお、前述の説明から明らかなように、PCA演算装置20におけるスペクトル格納部21、共分散行列生成部22、ローディング算出部23及び個人データ作成部26は、グルコースに対応するローディング算出と検量線による個人データ作成の際にのみ用いられる。したがって、グルコースに対応するローディングと検量線が外部から与えられる場合には、これらの部分を省略したグルコース濃度測定装置を構成することができる。

【0107】このような構成のグルコース濃度測定装置は、例えばカード状の媒体を挿入することで、この媒体に記録された測定する個人に対応するローディングと個人データを読み込む。前記媒体には、例えば病院で予め測定したグルコースに対応するローディングと検量線による個人データを記録しておく。このような構成のグルコース濃度測定装置は、本実施の形態のグルコース濃度測定装置に比べ、さらに小型化が図られている。したがって、例えば自宅においても容易に使用することができる。

【0108】次に、本発明の変形例として、差スペクトルによりグルコース濃度を検出するグルコース濃度測定装置を説明する。

【0109】この変形例は、例えばビー・アール・グリフィスとジェー・エー・デハセス (P. R. Griffiths and J. A. de Haseth) による「赤外分光のフーリエ変換 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)」ワイリー・インターサイエンス、ニューヨーク、1986年 (Wiley-Interscience, New York, 1986) に記載された差スペクトル法を採用している。

【0110】図10は、差スペクトルによりグルコース濃度を検出する変形例の構成を示すブロック図である。

【0111】変形例は、測定対象の吸収スペクトル強度を検出する吸収スペクトル検出装置10と、吸収スペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルの差スペクトルからグルコース濃度を測定する差スペクトル装置30とを備えている。

【0112】吸収スペクトル検出装置10は、図1に示した吸収スペクトル装置10と同様の構成を有するので、対応する箇所に同一の符号を付して説明を省略する。

【0113】差スペクトル装置30は、吸収スペクトル検出装置10で検出された一組のスペクトルのデータを格納するスペクトル格納部31と、スペクトル格納部31に格納された一組のスペクトルの差スペクトルを算出する差スペクトル算出部32とを備えている。

【0114】スペクトル格納部31は、吸収スペクトル検出装置10で検出された一組のスペクトルを格納している。スペクトル格納部31には、例えば半導体メモリを使用することができる。

【0115】差スペクトル算出部32は、スペクトル格

納部31に格納された一組のスペクトルについて、スペクトル間の差分を取ることで差スペクトルを算出する。差スペクトル算出部32は、吸収スペクトルとグルコース濃度の基準値に対応するスペクトルとの差を取り、背景物質の影響を除いたグルコースのスペクトル強度を決定する。

【0116】また、差スペクトル装置30は、差スペクトル算出部32で算出された差スペクトルと、外部から入力された各スペクトルに対応するグルコース濃度とから個人データを算出する個人データ算出部33と、個人データ算出部33で算出された個人データを格納する個人データ格納部34とを備えている。

【0117】個人データ算出部33は、差スペクトル算出部32で算出された差スペクトルと、外部から入力されたグルコース濃度との対応を記載した検量線による個人データを作成する。

【0118】個人データ格納部34は、個人データ算出部33で算出された個人データを格納する。個人データ格納部34には、例えば半導体メモリを使用することができる。

【0119】さらに、差スペクトル装置30は、吸収スペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルと、個人データ格納部34に格納された個人データ34とからグルコース濃度を算出するグルコース濃度算出部35を備えている。

【0120】グルコース濃度算出部35は、吸収スペクトル検出装置10で検出された吸収スペクトルについて、個人データ格納部34に格納された個人データの検量線を読み出す。そして、吸収スペクトルに対応する差スペクトルのグルコース濃度を算出し、グルコース濃度の測定値として変形例のグルコース濃度測定装置から出力する。

【0121】前述のように構成された変形例は、前述した実施の形態のグルコース濃度測定装置と同様に、測定対象を吸収スペクトル検出装置のATRプリズム12に圧着することで測定するので、非侵襲である。また、この変形例は、吸収スペクトル検出装置10の各部材を小型化し、差スペクトル演算装置30を半導体集積回路で構成することで、小型化を図ることができる。

【0122】次に、前述のような構成を有する変形例におけるグルコース濃度測定の手順について説明する。

【0123】この変形例においても、グルコース濃度測定は、前述の図3のような手順で行われる。すなわち、ステップS11において個人データを設定する。個人データを一旦設定すると、この個人データを参照することで、ステップS12のグルコース濃度測定を繰り返して実行することができる。

【0124】図11は、変形例における個人データ設定の具体的な手順を示すフローチャートである。

【0125】ステップS51において、グルコース濃度

測定装置の吸収スペクトル検出装置10は、測定対象となる人体の指から吸収スペクトル強度を検出する。ステップS52において、グルコース濃度測定装置の差スペクトル装置30のスペクトル格納部31は、吸収スペクトル検出装置10で検出したスペクトルを格納する。ステップS53において、グルコース濃度測定装置に他の装置で測定したグルコース濃度の数値を入力する。

【0126】ステップS54において、グルコース濃度測定装置の差スペクトル装置30は、スペクトル格納部31に格納したスペクトルと外部から入力したグルコース濃度の基準値の対の数が所定数に達したか判定し、所定数に達するとステップS55に処理を進め、所定数に達していないとステップS51に処理を戻す。これらステップS51～S54は、前述の図3におけるステップS21～S23と同様である。

【0127】ステップS55において、差スペクトル装置30は、スペクトル格納部31に格納した一組のスペクトルを読み出し、このスペクトルを差スペクトル算出部32に送る。

【0128】ステップS56において、差スペクトル装置30の差スペクトル算出部32は、スペクトル格納部31から読み出した一組のスペクトルについて、グルコース濃度の基準値に対応するスペクトルとの差を取ることで差スペクトルを算出する。

【0129】ステップS57において、差スペクトル装置30の個人データ算出部33は、差スペクトル算出部33で算出された差スペクトルと、外部から入力された各スペクトルに対応するグルコース濃度との対応関係を検量線に記載することにより、個人データを作成する。

【0130】ステップS58において、差スペクトル装置30の個人データ格納部34は、個人データ算出部33で算出された個人データを格納する。

【0131】図12は、変形例におけるグルコース濃度算出の具体的な手順を示すフローチャートである。

【0132】ステップS61において、グルコース濃度測定装置の吸収スペクトル検出装置10は、測定対象の吸収スペクトルを検出する。

【0133】ステップS62において、グルコース濃度測定装置の差スペクトル部30は、個人データ格納部34から個人データを読み出し、この個人データをグルコース濃度算出部35に送る。

【0134】ステップS63において、差スペクトル装置30のグルコース濃度算出部35は、吸収スペクトル検出装置10で検出した吸収スペクトルを、個人データ格納部34から読み出した個人データの検量線と対照することにより、グルコース濃度を算出する。そして、算出したグルコース濃度を、グルコースの測定値として変形例のグルコース濃度測定装置から出力する。

【0135】なお、前述した説明は、本発明の一実施の形態を示すものであり、本発明は、これに制限されな

い。例えば、吸収スペクトル測定装置10においては、ATRプリズムに代えて、ATRファイバを利用することもできる。この場合、ATRファイバに人体の手のひらを圧着することで皮膚の内部における吸収を測定することができる。

【0136】また、前述の実施の形態では、PCA演算装置20におけるPCA演算によってグルコースのスペクトルに対応するローディングを算出したが、本発明は、これに限定されない。例えば、PCA演算とPLS (Partial Least Square) 演算を併用することもできる。

【0137】さらに、前述の実施の形態では、共分散行列を使用した但、本発明は、これに限定されない。例えば相関係数行列など他の相関行列を使用することもできる。

【0138】本発明は、本実施の形態に限定されなく、本発明を逸脱しない範囲で、種々の構成をとることができる。例えば、本発明に係るグルコース濃度測定装置をインシュリン自動点滴装置に組み合わせて、血糖値の自動制御にも適用することができる。

【0139】

【発明の効果】前述のように、本発明によると、患者に苦痛を与えることなく（非侵襲）測定ができる、測定精度が高く、小型のグルコース濃度測定装置を提供することができる。

【0140】したがって、グルコース濃度測定装置に、例えば患者の指又は手のひらを置くだけで、苦痛や感染症の心配なしに血糖濃度を測定できるようになる。また、これまで患者に敬遠されがちであった、患者自身による厳重な血糖値コントロールも容易に実行できるようになる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明を適用したグルコース濃度測定装置の概略的な構成を示すブロック図である。

【図2】ATRプリズムの具体例を示す断面図である。

【図3】グルコース濃度測定装置におけるグルコース濃度測定の流れの概略を示すフローチャートである。

【図4】個人データ設定の具体的な手順を示すフローチャートである。

【図5】スペクトル格納部から読み出された一組のスペクトルを示す図である。

【図6】スコアを示す図である。

【図7】個人データとして作成された検量線を示す図である。

【図8】グルコース濃度測定の具体的な手順を示すフローチャートである。

【図9】検量線と対照することによるスコアからグルコース濃度の算出を説明する図である。

【図10】差スペクトルによりグルコース濃度を検出するグルコース濃度検出装置の構成を示すブロック図であ

る。

【図11】変形例における個人データ設定の具体的な手順を示すフローチャートである。

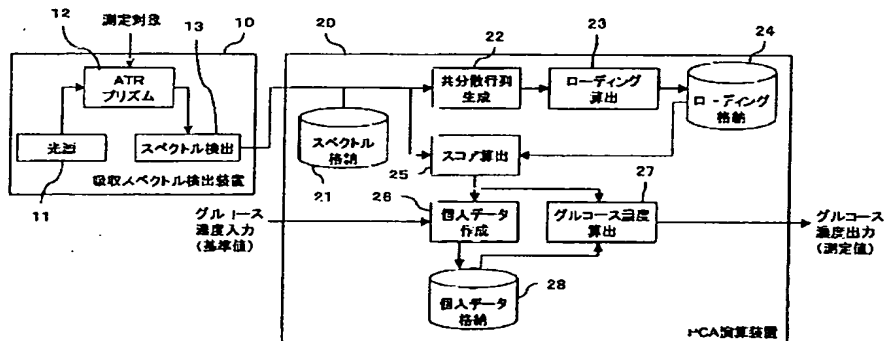
【図12】変形例におけるグルコース濃度算出の具体的な手順を示すフローチャートである。

【符号の説明】

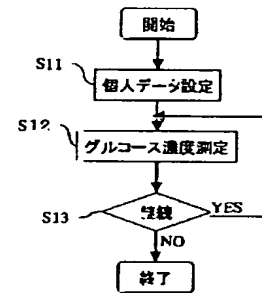
10 吸収スペクトル検出装置
11 光源
12 ATRプリズム
13 スペクトル検出部

20 PCA演算装置
21 スペクトル格納部
22 共分散行列作成部
23 ローディング算出部
24 ローディング格納部
25 スコア算出部
26 個人データ作成部
27 グルコース濃度算出部
28 個人データ格納部

【図1】

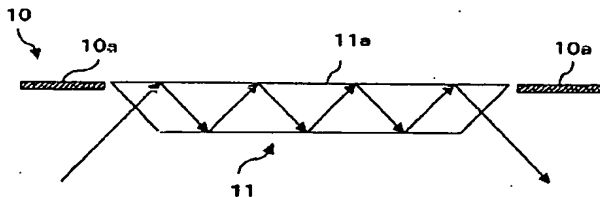


【図3】

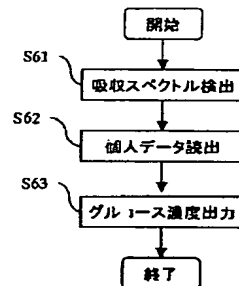


【図4】

【図2】

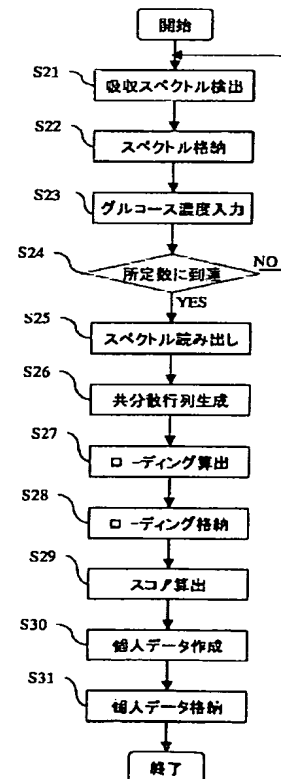


【図12】

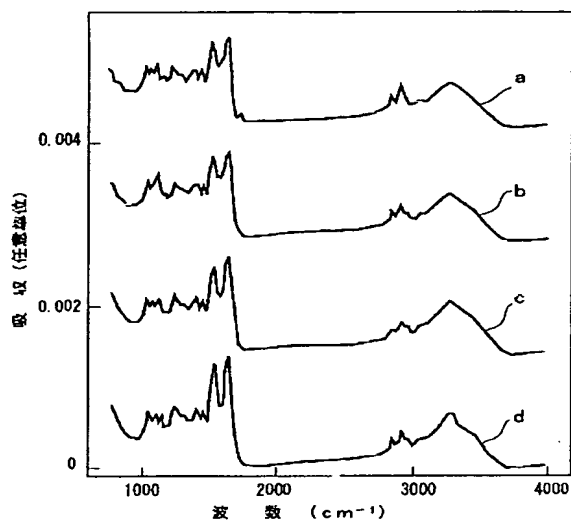


【図6】

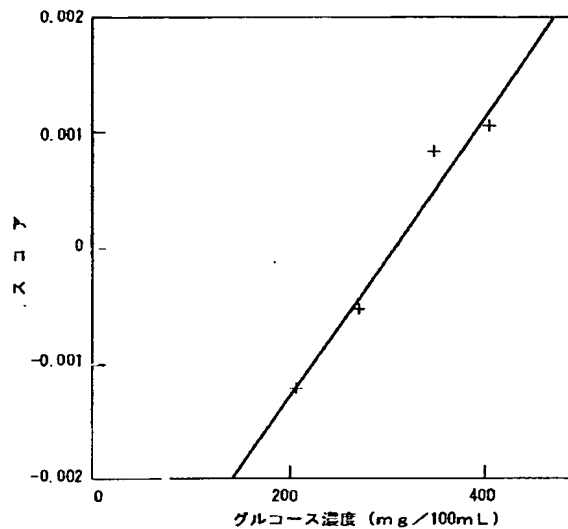
$$\begin{bmatrix} 1.721 \times 10^{-3} \\ 1.669 \times 10^{-3} \\ 1.645 \times 10^{-3} \\ 1.655 \times 10^{-3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1.219 \times 10^{-3} \\ -5.477 \times 10^{-4} \\ 1.024 \times 10^{-3} \\ 8.030 \times 10^{-4} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 5.274 \times 10^{-4} \\ -7.572 \times 10^{-4} \\ 2.464 \times 10^{-4} \\ -2.990 \times 10^{-5} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1.788 \times 10^{-3} \\ 5.878 \times 10^{-3} \\ 1.909 \times 10^{-1} \\ -2.304 \times 10^{-4} \end{bmatrix}$$



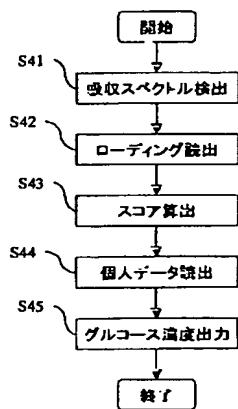
【図5】



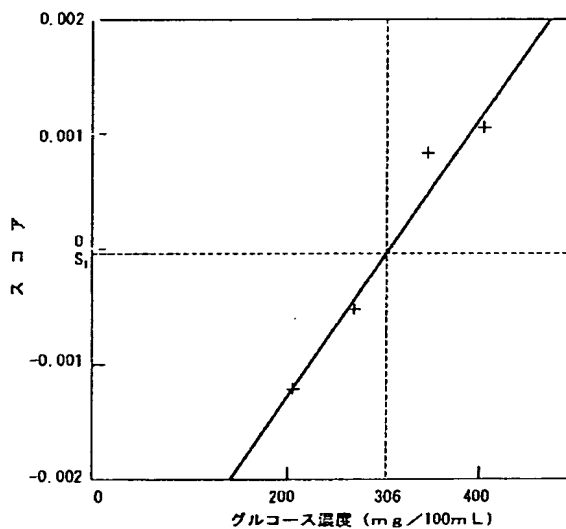
【図7】



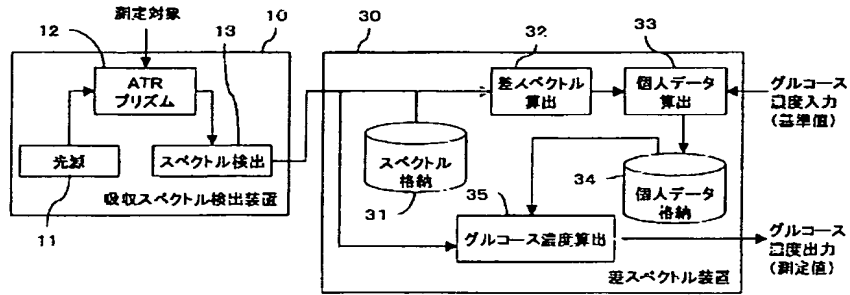
【図8】



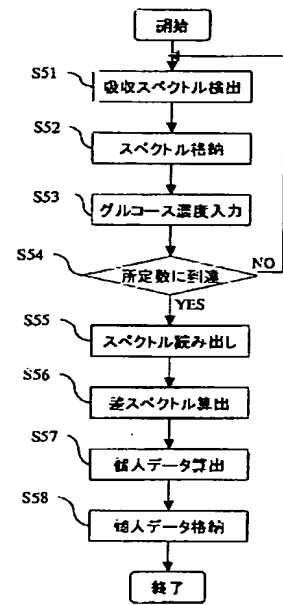
【図9】



【図10】



【図11】



フロントページの続き

(72)発明者 中村 厚
大阪府堺市桃山台2丁目9番6号
(72)発明者 會沢 勝夫
神奈川県横浜市金沢区富岡西6丁目26番20号
(72)発明者 金澤 眞雄
東京都豊島区巣鴨3丁目26番9号701

(72)発明者 長谷川 健
京都府京都市右京区西院下花田町27番8号
Fターム(参考) 2G045 AA13 AA25 DA31 FA25 JA01
2G059 AA01 BB12 BB13 BB14 CC16
EE01 EE02 EE10 EE12 HH01
HH06 JJ12 KK01 MM01 MM03
MM05 MM10 MM12
4C038 KK10 KL05 KL07 KM00 KM01
KX02 KY03 KY04

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.